

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 103-46

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 23 L 1-226

A 61 K 7-22

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 2433165 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 33 165

⑰

Aktenzeichen:

P 24 33 165.5-42

⑳

Anmeldetag:

10. 7.74

㉔

Offenlegungstag:

30. 1.75

③

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

13. 7.73 Luxemburg 68016

⑤④

Bezeichnung:

N-Acetylglycin-menthylester, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung

⑦①

Anmelder:

Unilever N.V., Rotterdam (Niederlande)

⑦④

Vertreter:

Werth, A. van der, Dr.-Ing.; Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr.; Pat.-Anwälte, 2000 Hamburg u. 8000 München

⑦②

Erfinder:

Humbert, Françoise, Paris; Guth, Gerald, Franconville; Tollard d'Audiffret, Yves, chemin de Stramousse par Cabris (Frankreich)

DT 2433165 A1

PATENTANWÄLTE

DR. ING. A. VANDERWERTH

21 HAMBURG 90

WILSTORFER STR. 32 TEL. (040) 77 08 61

DR. FRANZ LEDERER

8 MÜNCHEN 80

LUCILE-GRAHN-STR. 22 TEL. (089) 47 29 47

2433165

München, 5. Juli 1974

J. 240

UNILEVER N.V.

Burgemeester s'Jacobplein 1, Rotterdam,
Niederlande

N-Acetylglycin-menthylester, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung

Die Erfindung betrifft N-Acetylglycin-menthylester, ein Verfahren zu seiner Herstellung und Mittel, welche diesen Ester enthalten.

Menthol erzeugt eine frische oder kühle Empfindung durch seine Wirkung auf die Nervenenden im Mund- und Nasenraum, und dieser Erfrischungseffekt wird ausgenutzt, indem es in Produkte für die orale Aufnahme eingegeben wird. Jedoch ist die Verwendung von Menthol oder Produkten wie natürlichen Pfefferminzölen, welche es enthalten, für diesen Zweck durch die Stärke des Aromas und die brennende Empfindung, welche hierdurch erzeugt werden kann, beschränkt.

409885/1482

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß der Menthylester von N-Acetylglycin eine langanhaltende, kühlende Empfindung und einen Erfrischungseffekt mit weniger vorherrschendem Aroma und einer geringeren, brennenden Empfindung erzeugt. Darüber hinaus ist der N-Acetylglycinester anderen Menthylestern mit sehr ähnlicher Struktur weit überlegen. Obwohl daher einige Menthylester von Aminosäuren den Erfrischungseffekt zeigen, besitzen sie im allgemeinen einen ammoniakalischen Geruch, und ihre Salze wie das Hydrochloridsalz besitzen einen unangenehmen Geschmack. Ester von Menthyl mit acetylierten Aminosäuren, welche von Glycin verschieden sind, zeigen den Erfrischungseffekt, jedoch sind sie in unannehmbarer Weise bitter. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse von organoleptischen Untersuchungen aufgeführt, welche mit einigen dieser Verbindungen für Vergleichszwecke durchgeführt wurden. Für die Untersuchungen wurden zehn Tropfen einer 10 %igen alkoholischen Lösung der Verbindung auf einem Zuckerstück im Mund aufgenommen, und die Dauer der erfrischenden Wirkung und der Bitterwirkung wurden gemessen.

Tabelle

Verbindung	Erfrischungseffekt	dauer (min)	Bittereffekt	dauer (min)
Menthol	sofort und stark	15	stark	1,5
Menthylester von N-Acetylaminosäuren:				
Alanin	sofort und stark	16	sehr stark, dann plötzlich verschwindend	5
α -Aminobuttersäure	sofort und mäßig	17	mäßig stark	5
Leucin	sofort und schwach	5	schwach bis mäßig	1

409885/1482-368804

Verbindung	Erfrischungs- effekt	dauer (min)	Bitter- effekt	dauer (min)
Glycin	zu Beginn schwach, tritt nach 2 min auf	20	schwach, nimmt bis zu 1 min zu und verschwin- det dann rasch	1

Die Erfindung betrifft daher die neue Verbindung in Form des Menthylesters von N-Acetylglycin, welche in Zusammensetzungen oder Mitteln für eine orale Applikation oder Zufuhr brauchbar ist.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird der Menthylester von N-Acetylglycin durch Veresterung von Glycin mit Menthol und Acetylieren des Glycins entweder vor oder nach der Veresterung hergestellt. Die Veresterung und die Acetylierung können nach Standardmethoden durchgeführt werden. So können Menthol und Glycin zusammen in Anwesenheit eines Säurekatalysators, z. B. Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure, welche vorzugsweise im Überschuß über der zur Neutralisation der Aminogruppe des Glycins erforderlichen Menge eingesetzt werden, erhitzt, wobei der entstandene Ester dann mit einer Base, z. B. Natriumcarbonat zur Freisetzung der Aminogruppe in Kontakt gebracht wird. Anschließend wird der erhaltene Menthylester von Glycin mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid acetyliert. Vorzugsweise wird jedoch die Acetylierung des Glycins zuerst durchgeführt, und das N-Acetylglycin wird dann durch Erhitzen mit Menthol in Anwesenheit des Säurekatalysators erhitzt, da dies eine bessere Produktausbeute ergibt. Die Erfindung betrifft daher sowohl ein Verfahren, bei welchem der Mentholester von Glycin acetyliert wird,

als auch ein Verfahren, bei welchem N-Acetylglycin mit Menthol verestert wird.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzungen oder Mittel bestehen aus dem Menthylester von N-Acetylglycin und einem oral annehmbaren Träger. Unter dem Träger ist der Rest des Mittels bzw. der Zusammensetzung zu verstehen, gleichgültig ob ein gewisser Teil hiervon oder alles hiervon noch eine andere Funktion besitzt oder nicht. Der Ester kann in Lösung oder Suspension vorliegen, oder auf dem Träger oder einem Teil des Trägers adsorbiert oder hierin eingekapselt werden. Solche Zusammensetzungen oder Mittel können in fester Form, z. B. als Pulver oder Tabletten, in Pastenform oder flüssiger Form vorliegen, welche eine wirksame Estermenge enthalten, um die erfrischende Empfindung nach der Einführung in den Mund durch Freigabe des Esters aus der Zusammensetzung oder dem Mittel hervorzurufen. Daher wird der Ester in Kontakt mit den Oberflächen des Mundraumes gebracht, wenn ein Zahnreinigungsprodukt oder eine Zahnpasta (Zahncreme), die ihn enthält, beim Bürsten der Zähne verwendet wird, wenn eine Zahnlutschtabelle, die ihn enthält, gelutscht wird, wenn ein Kaugummi, der ihn enthält, gekaut wird, und wenn ein Mundwasser, das ihn enthält, zum Mundspülen verwendet wird. Eine wirksame Menge des Esters beträgt im allgemeinen von 0,025 bis 2 Gew.-%, wobei bevorzugt von 0,1 bis 0,2 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, verwendet werden.

Die Zusammensetzung bzw. das Mittel, kann ein süßmachendes Mittel, z. B. Dextrose, Laevulose, Saccharin, Natriumcyclamat oder ein Dihydrochalcon enthalten, und im allgemeinen sind von 0,01 bis 5 Gew.-% des süßmachenden Mittels, bezogen auf die Zusammensetzung, vorhanden. Die Zusammensetzung bzw. das Mittel enthalten üblicherweise einen Aromastoff, z. B. ein aromatisches Öl in einer Menge von 0,01 bis 5 Gew.-% des Mittels bzw. der Zusammensetzung.

409885/1482

Besonders wichtig sind Zahnreinigungsmittel, in denen der Träger ein Zahnpoliermittel umfaßt. Geeignete Poliermittel sind solche Scheuermittel, welche häufig in Zahnreinigungsmitteln verwendet werden, z. B. Calciumcarbonat, Dicalciumorthophosphat, Tricalciumorthophosphat, Calciumpyrophosphat, unlösliches Natriummetaphosphat, hydratisiertes Aluminiumoxid und hydratisierte Kieselerde und Teilchen von hitzegehärtetem Harz, z. B. Harnstoff-Formaldehyd- und Melamin-Formaldehydharz. Die Menge an Zahnpoliermittel beträgt im allgemeinen von 5 bis 95,5 und vorzugsweise von 10 bis 60 Gew.-% der Zusammensetzung bzw. des Mittels in Abhängigkeit von der Form des Zahnreinigungsmittels. Ein Zahnpulver enthält im allgemeinen das Poliermittel, ein grenzflächenaktives Mittel, einen Aromastoff und ein süßmachendes Mittel, während eine Zahnpasta im allgemeinen zusätzlich noch Wasser, ein feuchthaltendes Mittel, ein Bindemittel und ein Konservierungsmittel enthält. Vorzugsweise enthält daher ein erfindungsgemäßes Mittel ein Zahnpoliermittel und ein grenzflächenaktives Mittel, z. B. Natriumlaurylsulfat, Natriumkokosnußmonoglyzeridsulfonat, Natrium-N-lauroylsarcosinat, Dioctylnatriumsulfosuccinat, Natriumlaurylsulfoacetat. Im allgemeinen sind 0,01 bis 10 Gew.-% und vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-% des grenzflächenaktiven Mittels, bezogen auf die Zusammensetzung bzw. das Mittel, vorhanden.

Als feuchthaltende Mittel sind Glyzerin, Propylenglykol, Sorbit und Polyäthylenglykole geeignet. Beispiele von geeigneten Bindemitteln sind Stärke, Karayaharz, Traganth, Natriumalginat, Extrakt aus Irischmoos, Methylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose. Natriumbenzoat und Methyl-p-hydroxybenzoat sind geeignete Konservierungsstoffe. Die Menge an Wasser, feuchthaltendem Mittel und Bindemittel, welche vorliegen, hängen von der Konsistenz der gewünschten Pastenzusammensetzung ab, im allgemeinen sind sie jedoch so, daß die Zusammensetzung bzw. das Mittel aus einem Aerosolbehälter oder

einer Quetschtube herausgepreßt werden können. Eine Zahnpasta kann z. B. von 10 bis 30 Gew.-% Wasser und von 5 bis 70 Gew.-% feuchthaltendem Mittel enthalten. Üblicherweise sind von 0,1 bis 10 Gew.-% und vorzugsweise von 0,2 bis 5 Gew.-% Bindemittel, bezogen auf die Zusammensetzung bzw. das Mittel, vorhanden.

Andere Bestandteile, welche in eine Zahnpasta eingegeben werden können, sind weißmachende Mittel, z. B. Titandioxid, optische Aufheller, Bleichmittel, Chloroform, Harnstoff, Diammoniumphosphat, filmbildende Substanzen, z. B. Silikone, Germizide, z. B. Dichlorophen und Hexachlorophen, Chlorophyll-derivate, Vitamine, antibiotische Mittel, Enzyme und adstringierende und farbgebende Mittel.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können ebenfalls ein cariostatisches Mittel enthalten, z. B. Natriumfluorid, Zinn(II)-fluorid oder Natriummonofluorophosphat. Es können 0,01 bis 1 Gew.-%, und vorzugsweise 0,02 bis 0,5 Gew.-% cariostatisches Mittel, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung bzw. des Mittels, verwendet werden. Andere Inhaltsstoffe, welche in einer Zahnreinigungsmittelzusammensetzung verwendet werden können, sind in Cosmetic Science and Technology von Balsam und Sagarin (Wiley-Interscience), 2. Auflage (1972) angegeben.

Der im Mund durch die Zusammensetzung bzw. das Mittel erzeugte pH-Wert sollte innerhalb des Bereiches von 4 bis 8 und vorzugsweise von 4,5 bis 6,5 liegen. Um einen geeigneten pH-Wert einzustellen, kann Zitronensäure zugesetzt werden.

Eine geeignete Grundlage für einen Träger für eine Mundwasserzusammensetzung kann durch wäßriges Äthanol geliefert werden. Typische Inhaltsstoffe von Mundwässern, welche als Träger für Mundwasserzusammensetzungen geeignet sind, sind in der oben

angegebenen Druckschrift aufgeführt.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bzw. Mittel können aus den Inhaltsstoffen nach üblichen Methoden hergestellt werden, bei denen der Menthylester in den oral annehmbaren Träger eingegeben wird, z. B. die in der oben angegebenen Druckschrift beschriebenen Träger.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 23,4 g = 0,2 Mol N-Acetylglycin, erhalten durch Acetylierung von Glycin mit Essigsäureanhydrid, 48 g Menthol, 5 g p-Toluolsulfonsäure, 280 ml Benzol und 120 ml Toluol wurde unter Rückfluß 15 Stunden unter Entfernung des bei der Veresterung gebildeten Wassers erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert, mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen. Das Lösungsmittel wurde durch Eindampfen entfernt, und das zurückbleibende Öl wurde in 65 ml Hexan aufgelöst und auf 0 °C abgekühlt. Beim Stehenlassen schieden sich 35,5 g Kristalle des Menthylesters von N-Acetylglycin ab. Bei der Umkristallisation aus Hexan ergab sich ein Esterprodukt mit F = 61 bis 62 °C.

Beispiel 2

Ein Gemisch aus 15 g = 0,2 Mol Glycin, 48 g Menthol, 48 g p-Toluolsulfonsäure, 280 ml Benzol und 120 ml Toluol wurde unter Rückfluß erhitzt, bis die Veresterung abgeschlossen war. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mit Äther extrahiert, wobei das Aminoestertosylat erhalten wurde. Dieses wurde mit Natriumcarbonat hydrolysiert, und der freie Aminoester wurde isoliert und durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt. 0,9 g Aminoester, 8,5 ml

Essigsäureanhydrid und 12,5 ml Wasser wurden zusammen unter Rückfluß 10 Minuten erhitzt, das Reaktionsprodukt wurde abgekühlt, und der Menthylester von N-Acetylglycin wie in Beispiel 1 gewonnen.

Beispiel 3

Es wurde eine Zahnpasta nach den üblichen Methoden aus folgenden Inhaltsstoffen (in Gewichtsteilen) hergestellt:

Menthylester von N-Acetylglycin	0,20
Kiesel Erde	18
Natriumlaurylsulfat	1,5
Glyzerin	58
Natriumsaccharinat	0,15
Aromastoffe	
bulgarisches Minzenöl	0,32
Arvensis-Minöl	0,34
wäßriges, 1 %ige Thymollösung	0,02
Menthol	0,05
natürliches Anethol	0,04
Wintergrünöl	0,01
Gewürznelkenöl	0,002
Vanillatinktur	0,017
Ceylon-Zimtöl	0,001
Wasser	21,35

Beim Bürsten der Zähne mit dieser Paste wurde ein minzartiges Wintergrünaroma mit einer erfrischenden Empfindung festgestellt, welche länger andauerte als bei Verwendung einer gleichartigen Paste ohne den Menthylester.

Beispiel 4

Es wurde eine Zahnpasta nach üblichen Methoden aus folgenden Inhaltsstoffen (in Gewichtsteilen) hergestellt:

Menthylester von N-Acetylglycin	0,40
Aluminiumhydroxid	42,50
Aluminiumoxid	2,00
Natriumlaurylsulfoacetat	1,00
Glyzerin	28,00
Traganth	0,50
Natriumsaccharinat	0,05
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,10
Aromastoffe	
natürliches Anethol	0,25
synthetisches Anethol	0,25
Ceylon-Zimtöl	0,10
Gewürznelkenöl	0,05
Korianderöl	0,2
Süßholz	0,25
süßer Fenchel	0,15
bitterer Fenchel	0,15
Estragon	0,05
Zitronenöl	0,05
Wasser	23,95

Bei der Verwendung dieser Paste zum Zähnebürsten ergab sich ein Anisaroma ohne Mentholgeschmack und ein Erfrischungseffekt, der 40 Minuten anhielt, während bei Verwendung einer entsprechenden Zusammensetzung, bei welcher der Menthylester durch eine moläquivalente Menge von brasilianischem Menthol (0,245) und Alkohol (0,155) ersetzt wurde, ein Anisaroma mit einem vorherrschenden Minzgeschmack und einem Erfrischungseffekt, der 25 Minuten anhielt, gefunden wurde.

Beispiel 5

Es wurde ein Mundwasser hergestellt, indem die folgenden Inhaltsstoffe (in Gewichtsteilen) miteinander vermischt wurden:

Menthylester von N-Acetylglycin	0,8
95 %iges Äthanol	25
Glyzerin	12
Natriumsaccharinat	0,05
Zitronenöl	0,4
Polyoxyäthylen-(20)- sorbitanmonolaurat	7
Wasser	54,75

Vor der Verwendung wurde dieses Mundwasser mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt.

Patentansprüche

1. N-Acetylglycin-menthylester.
2. Verfahren zur Herstellung von N-Acetylglycin-menthylester nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Glycin mit Menthol verestert und entweder vor oder nach der Veresterung acetyliert wird.
3. Verfahren zur Herstellung des Esters nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mentholester von Glycin acetyliert wird.
4. Verfahren zur Herstellung des Esters nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-Acetylglycin mit Menthol verestert wird.
5. Zusammensetzung bzw. Mittel, welcher/welches aus einem Ester und einem oral annehmbaren Träger besteht, dadurch gekennzeichnet, daß der Ester der Menthylester von N-Acetylglycin ist.
6. Zusammensetzung bzw. Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es von 0,025 bis 2 Gew.-% des Esters enthält.
7. Zusammensetzung bzw. Mittel nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger ein Zahnpoliermittel umfaßt.
8. Zusammensetzung bzw. Mittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es von 5 bis 99,5 Gew.-% Poliermittel enthält.

9. Zusammensetzung bzw. Mittel nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger ein grenzflächenaktives Mittel enthält.
10. Zusammensetzung bzw. Mittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es von 0,01 bis 10 Gew.-% an grenzflächenaktivem Mittel enthält.
11. Zusammensetzung bzw. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger ein süßmachendes Mittel enthält.
12. Zusammensetzung bzw. Mittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es von 0,01 bis 5 Gew.-% des süßmachenden Mittels enthält.
13. Zusammensetzung bzw. Mittel nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger wäßriges Äthanol umfaßt.
14. Zusammensetzung bzw. Mittel nach einem der Ansprüche 5 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger einen Aromastoff umfaßt.